



## Réalités et enjeux de la participation des femmes dans les essais cliniques sur les antirétroviraux : expérience au Sénégal

S. Le Gac, Julie Couterut, Alice Desclaux, Mouhamadou Baila Diallo, Ndeye Fatou Ngom, Roland Landman, Pierre-Marie Girard, Papa Salif Sow

### ► To cite this version:

S. Le Gac, Julie Couterut, Alice Desclaux, Mouhamadou Baila Diallo, Ndeye Fatou Ngom, et al.. Réalités et enjeux de la participation des femmes dans les essais cliniques sur les antirétroviraux : expérience au Sénégal. Desclaux Alice, Msellati Philippe, Sow Khoudia. Les femmes à l'épreuve du VIH au Sud, ANRS, pp.219-232, 2011, Sciences sociales et sida. halshs-00605226

**HAL Id: halshs-00605226**

**<https://shs.hal.science/halshs-00605226>**

Submitted on 30 Jun 2011

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# Chapitre 16

## Réalités et enjeux de la participation des femmes dans les essais cliniques sur les antirétroviraux : expérience au Sénégal

Sylvie LE GAC<sup>1</sup>, Julie COUTHERUT<sup>2</sup>, Alice DESCLAUX<sup>2</sup>, Mouhamadou Baïla DIALLO<sup>3</sup>, Ndeye Fatou NGOM<sup>4</sup>, Roland LANDMAN<sup>1</sup>, Pierre-Marie GIRARD<sup>1</sup>, Pape Salif SOW<sup>3</sup>

### Résumé

De plus en plus d'essais cliniques se déroulent dans les pays du Sud. Contrairement aux pays du Nord, où dans les années 1990 les associations critiquaient l'absence de femmes dans les essais, les femmes sont quatre fois plus nombreuses que les hommes parmi les participants lors du dernier d'entre eux mené à Dakar. Cela rend particulièrement aiguë la question de la survenue de grossesses dans les essais. Ce chapitre analyse cette féminisation des participants aux essais, avec la question de savoir si celle-ci résulte des modalités d'inclusion. Le mode de prise en charge des femmes enceintes dans les essais sera présenté et discuté à partir de l'expérience des femmes, des soignants et des chercheurs. Les problèmes que pose la féminisation des participants aux essais cliniques seront discutés, notamment pour ce qui concerne les limites du dispositif de prise en charge en matière de contraception, les dispositions éthiques exigées et la possibilité de critères d'inclusion basés sur le sexe.

**Mots clés :** femmes, essais cliniques, sex ratio, procréation, antirétroviraux, VIH

Depuis une dizaine d'années, des associations, telles qu'Act Up et le TRT5, groupe de travail interassociatif « traitements et recherche thérapeutique », revendiquent que les essais cliniques concernant le VIH incluent davantage de femmes [1]. Cette revendication est justifiée par le fait que l'efficacité et l'innocuité des traitements antirétroviraux présentent des différences selon le sexe. Par exemple, la toxicité de la névirapine est majorée chez les hommes si les CD4 sont supérieurs à 400/mm<sup>3</sup> et, chez les femmes, si les CD4 sont supérieurs à 250/mm<sup>3</sup> [2]. Un plaidoyer paru récemment dans *AIDS* [3] rappelle qu'il existe depuis 16 ans une revendication d'ONUSIDA en faveur d'une meilleure participation des

<sup>1</sup> Institut de médecine et d'épidémiologie appliquée, faculté de médecine Paris 7 Diderot, site Xavier Bichat, Paris.

<sup>2</sup> Unité mixte internationale 233 CNRS/IRD/université de Dakar, Sénégal.

<sup>3</sup> Centre régional de recherche et de formation à la prise en charge clinique, centre hospitalier universitaire de Fann, Dakar, Sénégal.

<sup>4</sup> Centre de traitement ambulatoire, centre hospitalier universitaire de Fann, Dakar, Sénégal.

femmes à la recherche [4] et propose plusieurs mesures pour favoriser leur inclusion. Cela appelle plusieurs questions concernant les pays du Sud.

Au Sénégal, comme dans d'autres pays du Sud, l'infection par le VIH se féminise [5], le sex ratio est de 1,1 dans la population générale, alors qu'il est de 2,25 chez les personnes dépistées positives au VIH [6]. Le sex ratio favorable aux femmes est encore supérieur à Dakar dans les essais cliniques. Quels sont donc les motifs de cette surreprésentation ?

De plus, la seule modalité qui, dans les protocoles de recherche, distingue les participants selon le sexe concerne la procréation ; les essais cliniques impliquent généralement, pour les femmes, une contraception pendant la durée de l'essai. Or la couverture contraceptive est très basse en Afrique de l'Ouest et, plus particulièrement, au Sénégal et utiliser une contraception efficace n'est pas une démarche habituelle et facile. Cet aspect représente-t-il une difficulté pour les femmes incluses, quand on sait que la procréation garde une valeur sociale très forte et qu'il n'est pas toujours facile de s'y soustraire [7] ? Ce chapitre a pour objectif de répondre à ces questions à partir de l'expérience d'essais cliniques en matière de VIH menés à Dakar, au Sénégal.

## Contexte et méthode

### La recherche clinique sur les antirétroviraux au Sénégal

Les premiers essais en recherche biomédicale menés au Sénégal<sup>5</sup> ont débuté en 1999, accompagnant la mise en place de l'Initiative sénégalaise d'accès aux médicaments antirétroviraux. À ce jour, six essais en recherche biomédicale concernant les antirétroviraux utilisés dans l'infection à VIH ont été effectués ; quatre sont terminés, deux sont en cours au centre régional de recherche et de formation à la prise en charge clinique. Tous sont des essais de stratégie thérapeutique (essais de phase III, essais pilotes) : les antirétroviraux utilisés ont déjà leur autorisation de mise sur le marché dans les pays du Nord ; des combinaisons et/ou allègements thérapeutiques sont testés pour explorer l'efficacité de régimes plus faciles à prendre pour les patients, adaptés au pays du Sud et peu coûteux. Ces essais visent à définir des politiques de santé publique sur la base de stratégies validées, c'est-à-dire efficaces, accessibles et réalisables dans des contextes de ressources limitées.

Le promoteur de la majorité de ces essais est l'Anrs, qui encadre le déroulement de ceux dont elle a la responsabilité par une charte éthique de recherche pour les pays en développement publiée en 2002 et révisée en 2008 [8]. Les études sont également soumises à l'avis du comité national (sénégalais) d'éthique pour la recherche en santé, nécessaire pour obtenir l'autorisation administrative délivrée par le ministère de la Santé sénégalais.

## Méthodes

Nous avons mené une enquête rétrospective sur dossiers de trois essais menés au centre régional de recherche et de formation à la prise en charge clinique

<sup>5</sup> Essais Anrs 1204/IMEA 011 et Anrs1206/IMEA 012, « Programme d'évaluation de l'efficacité, la tolérance, l'acceptabilité et la faisabilité des traitements antirétroviraux ».

depuis 2004 (*tableau 1*), incluant au total 120 participants VIH-1, naïfs d'antirétroviraux (*tableau 2*) :

1. étude Anrs 1207/IMEA 025 : évaluation à 96 semaines de l'association ténofovir, emtricitabine, éfavirenz en prise unique quotidienne comme première ligne de traitement au Sénégal (juin 2004 – décembre 2006) ;
2. IMEA 031 (REYADAK) : évaluation de la tolérance et de l'efficacité d'un premier traitement antirétroviral simplifié par atazanavir, didanosine EC et lamivudine chez les patients infectés par le VIH-1 au Sénégal (septembre 2006 – mars 2008) : durée de l'étude 48 semaines ;
3. étude Anrs 12115/IMEA 032 (DAYANA) : essai de phase III sans insu sur les traitements, randomisé, évaluant, à Dakar et à Yaoundé, l'efficacité virologique et la tolérance de quatre nouveaux traitements antirétroviraux simplifiés, pendant 96 semaines, chez des patients infectés par le VIH-1 et naïfs d'antirétroviraux (juillet 2008, inclusions terminées, suivi en cours).

Tableau 1  
Descriptif des trois essais

	Anrs 12 07	IMEA 031	Anrs 12115
Période (année)	2004-2006	2007-2008	2008-à ce jour
Durée (semaines)	96	48	96
Proportion de femmes	24/40	28/40	33/40
Sex ratio	1,5	2,33	4,7

Tableau 2  
Descriptif de la pré-inclusion, inclusion, motifs de non-inclusion des trois essais

		Anrs 1207	IMEA 031	Anrs 12115	Total	Sex-ratio F/H
Sélection des participants	Pré-inclus (n)	57	71	82	210	
	Inclus (n)	40	40	40	120	
	Hommes	16	12	7	35	2,4
	Femmes	24	28	33	85	
	Non inclus (n)	17	30	42	89	
	Hommes	6	12	19	37	1,4
	Femmes	11	18	23	52	
Motifs biologiques et cliniques	Total (n)	15	30	36	81	
	Hommes	5	12	16	33	1,5
	Femmes	10	18	20	48	
Motifs autres	Total (n)	2	1	6	9	
	Hommes	1	0	3	4	1,25
	Femmes	1	1	3	5	

Des entretiens semi-directifs ont été effectués avec deux médecins, une sage-femme, un assistant social, une médiatrice, trois patientes.

Trois groupes de discussions sur la thématique du désir de grossesse et de la procréation ont été organisés avec 33 femmes vivant avec le VIH incluses dans les essais cliniques. Les propos ont été enregistrés, traduits du *wolof* en français et retranscrits.

Ces différentes sources d'informations sont analysées dans ce chapitre.

## **La représentation des femmes dans les essais : ampleur et motifs**

### **Un sex ratio favorable aux femmes et en augmentation**

Dans tous les essais cliniques que nous avons étudiés, les femmes sont plus nombreuses que les hommes (*tableau 1*).

La tendance à l'augmentation de la proportion de femmes incluses dans ces essais est significative ( $X^2$  de tendance  $p = 0,03$ ). Ces taux sont à rapporter au sex ratio de la population dépistée positive au VIH au Sénégal.

Depuis le second essai, la proportion des femmes est plus importante dans les essais que dans la population de personnes vivant avec le VIH.

### **Les motifs de la surreprésentation des femmes**

Parmi les facteurs qui pourraient déterminer cette surreprésentation, on peut évoquer les critères d'inclusion, de non-inclusion, des refus de participation touchant préférentiellement un sexe, et s'interroger sur l'existence de « biais de sélection ».

*Des critères d'inclusion/non-inclusion qui favorisent les hommes ou les femmes ?*

Aucune politique volontariste d'inclusion préférentielle des femmes n'a été adoptée dans ces essais et les critères d'inclusion n'ont pas mentionné le sexe. Ils concernent des indicateurs cliniques et biologiques (certains critères biologiques diffèrent en fonction des molécules des essais et en fonction des connaissances sur les effets secondaires de ces antirétroviraux). Ils interdisent l'association de traitement concomitant qui pourrait avoir des interactions médicamenteuses avec les antirétroviraux de l'étude.

Dans les trois essais, les femmes sont soumises à un critère d'inclusion supplémentaire par rapport aux hommes, qui porte sur la procréation et est mentionné comme suit dans l'un d'entre eux : « *Pour les femmes en âge de procréer : utilisation d'une contraception mécanique efficace ; ou femmes ménopausées depuis au moins un an ou ayant une stérilité documentée.* » (Protocole essai DAYANA). Cela implique comme critères de non-inclusion dans tous les essais : « *Grossesse, allaitement ou projet de grossesse dans les 24 mois.* » (Protocole essai DAYANA).

*Un refus de participer à l'étude plus fréquent chez les hommes que chez les femmes ?*

L'analyse des dossiers montre que dans deux essais, dix hommes et deux femmes ont refusé de participer<sup>6</sup>. La majorité des hommes a invoqué des

<sup>6</sup> Nous n'avons pu obtenir des données à ce propos que pour les deux derniers essais.

déplacements professionnels ne leur permettant pas de se plier au rythme des visites et à la durée de l'étude. Une femme n'est pas rentrée dans l'essai car son conjoint a refusé. La question de la confidentialité a été évoquée par deux hommes et une femme.

Ainsi, les contraintes liées à l'emploi du temps professionnel semblent incompatibles avec un engagement de participation dans un essai, ce qui a un effet marqué par le genre dans un pays où les hommes sont plus nombreux que les femmes à déclarer une activité professionnelle (environ 80 % des hommes sont en activité, contre 50 % des femmes entre 30 et 55 ans) [9].

*Est-ce lié à un « biais de sélection » ?*

La sous-représentation des hommes est-elle due à une erreur systématique lors de la sélection des participants (facteurs intercurrents au sexe) ? Nous avons analysé le sex ratio chez les personnes pré-incluses et incluses et les motifs de non-inclusion.

Le *tableau 2* montre que le nombre de personnes non incluses augmente au fur et à mesure des essais (2004-2008), majoritairement pour des raisons biologiques. Malgré les réserves concernant les effectifs limités, on peut observer que le pourcentage d'hommes non inclus parmi les hommes pré-inclus a augmenté (de 6/22 à 19/26) au fur et à mesure des essais, sans qu'aucun facteur biologique n'ait été identifié comme significativement différent entre les deux sexes.

Une autre explication pourrait être que la majorité des femmes a été identifiée infectée durant une grossesse. Ainsi leur désir d'enfant pourrait être satisfait pour une certaine durée, leur rendant plus facile l'inclusion dans un essai où on leur demande de ne pas être enceinte [7]. Cependant, seule une femme sur les 83 participantes à ces essais a été dépistée lors d'une grossesse.

Notre enquête montre que les femmes sont plus nombreuses que les hommes dans les essais réalisés à Dakar, le sex ratio est de 2,4. Ce taux est supérieur à celui de la population générale (1,1). Il est proche de celui de la population vivant avec le VIH en Afrique qui est de 2 [5]. Il est supérieur à celui des personnes dépistées positives au VIH au Sénégal (2,25) et a augmenté de manière significative entre le premier et le dernier essai étudié.

Il apparaît que la surreprésentation des femmes pourrait être liée au refus de participation, plus fréquent chez les hommes, et à des motifs de non-inclusion que notre enquête n'a pas totalement élucidés.

Il semblerait que l'on retrouve ce phénomène dans d'autres pays d'Afrique. Dans un essai mené en Côte-d'Ivoire entre 2003 et 2005 [10], le sex ratio était de 3,7, alors qu'il était de 2 chez les personnes dépistées positives au VIH [5]. Dans un autre essai mené au Cameroun en 2004 [11], 68 % des participants étaient des femmes, le sex ratio était de 2,2, alors qu'il était de 1,7 chez les personnes dépistées positives au VIH [12], sans que les critères d'inclusion favorisent les femmes. Cette accentuation du sex ratio en faveur des femmes dans les essais pourrait s'expliquer par différents facteurs.

D'après l'OMS « *en Afrique sub-saharienne, les femmes sont avantagées par rapport aux hommes : dans 35 pays qui rapportent des données ventilées, les femmes représentent 64 % des adultes sous traitement antirétroviral, alors qu'elles comptent pour 60 % des adultes qui en ont besoin* » [13].

Le motif principal pourrait être la surreprésentation des femmes parmi les personnes prises en charge pour le VIH. Au Sénégal, les femmes représentent 67 % des adultes sous traitement antirétroviral, alors qu'elles comptent pour 55 % des adultes qui en ont besoin [13].

Un second motif semble être la meilleure disponibilité des femmes, notamment pour des raisons professionnelles, au Sénégal ; il peut exister d'autres motifs que la petite taille de nos effectifs que les données disponibles ne nous permettaient pas de préciser dans cette étude. La dimension « d'appui » par un meilleur accès aux soins [13], une prise en charge médicale de qualité, une gratuité totale concernant leurs pathologies liées aux VIH et une gratuité du transport, est d'autant plus importante quand la préoccupation majeure des femmes est d'être en bonne santé pour s'occuper au mieux de leurs enfants.

Ces motifs de surreprésentation des femmes dans les essais n'ont pas encore été explorés dans les autres pays.

## **Les implications de la participation des femmes aux essais**

La participation des femmes dans les essais exige une réflexion sur la procréation. La méconnaissance de la toxicité des antirétroviraux sur le fœtus implique une interdiction de grossesse pendant la période de l'essai. Cependant, la survenue de grossesses pendant les essais n'est pas exceptionnelle. Quelles implications ont-elles du point de vue des femmes et des chercheurs ? Cette interdiction suscite-t-elle des frustrations et des angoisses ?

### **Situation génésique des femmes et nombre de grossesses survenues dans les essais**

La persistance du désir de maternité en dépit de l'infection chez les femmes vivant avec le VIH est depuis longtemps décrite en Afrique [14]. Malgré « l'interdiction » énoncée par les soignants, l'inclusion de femmes en âge de procréer a pu donner lieu à des événements génésiques. Les essais que nous avons analysés ont inclus des femmes en âge de procréer qui ont majoritairement moins de 45 ans et qui ont en moyenne entre 2,2 et 3,2 enfants (*tableau 3*).

Parmi les femmes incluses dans ces essais, une proportion non négligeable (entre 29 et 39 %) d'entre elles sont mariées, mais elles sont en majorité veuves, divorcées ou célibataires (*figure 1*).

Quatre femmes sur les 66 en âge de procréer ont débuté une nouvelle grossesse avant la fin de leur suivi, avec la répartition suivante dans les trois essais :

- essai Anrs 12 07 : une grossesse déclarée à trois mois de traitement antirétroviral, avortement spontané : incidence de 3,00 (IC : 0,42-21,33) pour 100 femmes-années d'exposition au risque ;
- essai IMEA 031 : une grossesse déclarée à neuf mois de traitement antirétroviral, menée à terme : incidence de 4,67 (IC : 0,66-33,17) pour 100 femmes-années d'exposition au risque ;
- essai Anrs 12 115 : une grossesse déclarée à trois mois de traitement antirétroviral, avortement spontané ; une autre grossesse déclarée à 9 mois de traitement antirétroviral, menée à terme : incidence de 5,13 (IC : 1,28-20,50) pour 100 femmes-années d'exposition au risque.

Tableau 3  
Moyenne d'âge et nombre d'enfants des femmes à l'inclusion

	Anrs 12 07	IMEA 031	Anrs 12 115
Moyenne d'âge [écart type]	37,2 [8, 4]	36,4 [7, 8]	38 [7]
% des femmes de moins de 45 ans	79 %	86 %	70 %
Nombre moyen d'enfants [écart type]	2,8 [2, 3]	3,2 [2, 7]	2,27 [1, 8]

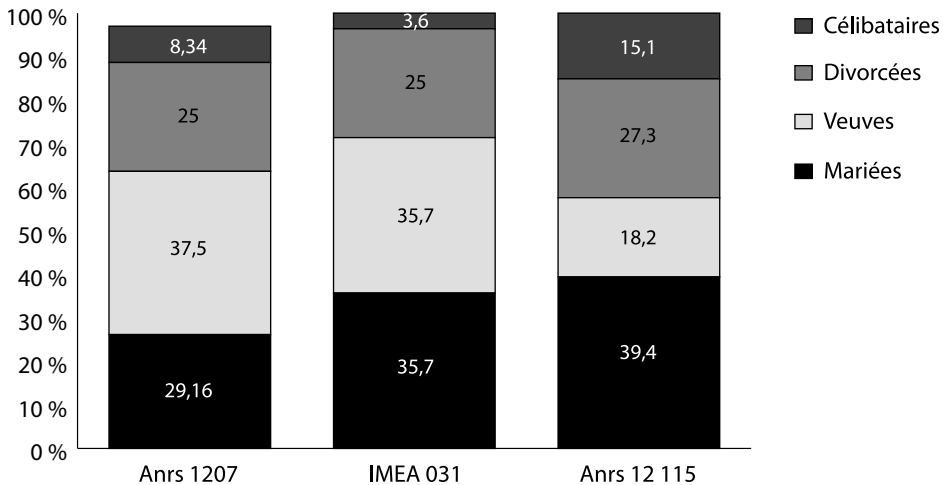


Figure 1  
Statut matrimonial des femmes participant aux essais étudiés

Les grossesses qui surviennent en cours d'essai, malgré « l'interdiction », conduisent à s'interroger sur les pratiques de procréation dans le contexte du VIH. Au Sénégal, il n'existe pas de données concernant la fécondité des femmes vivant avec le VIH. Dans la population générale, les femmes de 35 à 39 ans ont un taux de fécondité de 169 ‰ [9] ; celui-ci est calculé en rapportant le nombre de naissance issu des femmes de 35 à 39 ans sur une période de trois ans à l'effectif des femmes du groupe d'âge correspondant. Ainsi, sur les 66 femmes en âge de procréer incluses dans les trois essais (*tableau 1*), une fécondité à hauteur de celle de la population générale aurait laissé attendre onze grossesses sur trois ans ( $66 \times 169 / 1\,000$ ), soit 7,3 sur deux ans<sup>7</sup>. Les données recueillies montrent que les femmes incluses dans ces essais ont moins de grossesses que celles de la population générale. De même, dans des essais cliniques menés aux États-Unis (patients infectés par le VIH naïfs de traitement), l'incidence des grossesses, bien que plus élevée que celle de nos essais, reste plus faible que celle de la population générale [15].

<sup>7</sup> Durée moyenne des essais.



### **Les modalités de prise en charge d'une grossesse au cours d'un essai**

Après l'inclusion, au cours du suivi, un test de grossesse est systématiquement réalisé à chaque visite pour toutes les femmes en âge de procréer, quel que soit leur statut matrimonial. Les femmes ménopausées (aménorrhée supérieure à un an) en sont dispensées. L'investigateur déclare les grossesses, à l'aide d'une fiche de déclaration spécifique, au promoteur, qui en informe la pharmacovigilance ainsi que les firmes pharmaceutiques concernées. Les événements survenant pendant la grossesse sont déclarés de la même façon. Lors d'un avortement (spontané, volontaire ou médical), cela doit être déclaré en événement « indésirable grave » aux mêmes instances et au comité d'éthique [16]. À la naissance de l'enfant, les valeurs de l'examen post-natal doivent être déclarées selon la même procédure, au Nord comme au Sud [16].

Selon les recommandations des protocoles des essais que nous avons analysés, lors de la déclaration de ces grossesses, le traitement antirétroviral de ces femmes est remplacé systématiquement par des molécules prédéfinies à moindre toxicité pour le fœtus (par exemple, dans l'essai DAYANA, l'éfavirenz est remplacé par la névirapine). De plus, les femmes doivent bénéficier du programme de prévention de la transmission mère-enfant, comme le préconise le Conseil national de lutte contre le sida.

Selon les indications de la charte éthique de l'Anrs, les femmes doivent continuer à être suivies dans les essais [8]. L'examen des dossiers montre qu'il en a été ainsi dans les cas de grossesses survenues dans les essais que nous avons analysés. Cette recommandation de maintien de la prise en charge médicale à hauteur de celle assurée dans l'essai et dans les mêmes conditions a été appliquée également à tous les participants (hommes et femmes) pour lesquels un autre traitement que celui de l'essai a dû être adopté pour d'autres raisons (ex : intolérance, non-observance).

À Dakar, les conditions de prise en charge de la grossesse dans les essais sont favorables aux femmes. En effet, contrairement à ce que nous observons au Sénégal, en France, les femmes enceintes pendant la durée de l'essai sont exclues de la participation. On y considère que le bénéfice direct de participer aux essais (phase II, III) étant d'avoir accès aux molécules, le suivi rapproché indispensable n'est plus justifié si les participants ne prennent plus la molécule étudiée. Leur prise en charge médicale suit alors les recommandations nationales. À la différence des pays en développement, la prise en charge financière, en dehors du projet de recherche, est assurée dans sa totalité par la sécurité sociale, en tant qu'affection de longue durée (ALD).

### **Le désir de procréation des femmes au cours des essais**

L'injonction de ne pas procréer ne va pas nécessairement à l'encontre du désir des femmes. En ce qui concerne l'attitude des femmes vivant avec le VIH, en matière de procréation, trois phases ont été décrites qui se succèderaient à partir de la découverte de la séropositivité ([17] et cf. chapitre 12) : une première phase de déni de la procréation, au cours de laquelle les grossesses sont « accidentelles » ; au cours de la seconde phase, débutant généralement avec la mise sous antirétroviraux, le désir d'enfant conduirait à des premières expériences de procréation planifiées, qui sont marquées par leur caractère exceptionnel ; la dernière phase serait celle d'une procréation « normalisée », avec multiplication des événements génésiques.

L'enquête montre trois types d'attitude des femmes qui participent aux essais, concernant la procréation, allant du désir à l'absence de désir de procréation.

### *Déni ou grossesses accidentelles*

Certaines femmes, dans notre enquête, ont vécu des grossesses non recherchées : « *Je ne savais pas que j'étais enceinte, c'est toujours lui qui achète les préservatifs et la dernière fois, je n'ai pas fait attention, il n'en avait pas [...] je ne pensais pas avoir une grossesse, mon dernier enfant a 14 ans.* » (Participante, veuve, un compagnon depuis plus de deux ans, 39 ans ayant eu une grossesse pendant l'essai, Dakar 2010).

Une des raisons de ces grossesses peut venir de la difficulté d'introduction du préservatif dans le couple « du jour au lendemain », et ce d'autant que le statut sérologique n'est pas partagé [18].

### *Désirs de grossesses*

Après la mise sous antirétroviraux, les patientes se sentent beaucoup mieux physiquement, ont de moins en moins de maladies opportunistes, reprennent espoir, et cette « renaissance » suscite souvent un fort désir d'enfant. L'étude EVAL Anrs12116<sup>8</sup> réalisée au Cameroun [19] montre qu'une bonne qualité de vie physique est significativement associée au désir d'enfant : avoir des enfants fait partie des aspirations légitimes de nombreux hommes et femmes aujourd'hui infectés par le VIH. Ces facteurs peuvent laisser envisager que l'engagement pris au début de l'essai passe au second plan, lorsque les femmes « retrouvent une bonne santé » et passent dans la « deuxième phase ». Celles-ci « dépassent » alors ou « oublient » leur engagement à éviter la grossesse.

Les entretiens avec les femmes et les médecins montrent que, dès lors qu'elles retrouvent une « vie normale » incluant une vie sexuelle et une relation conjugale, les femmes, surtout si elles n'ont pas encore eu d'enfants, sont soumises aux modalités de fécondité en vigueur dans la population générale : « *Ça commence à faire peur, car elles sont de plus en plus belles, elles ont grossi, elles veulent même que je serve d'agence matrimoniale.* » (Médecin, Dakar, 2010). Aussi, il devient difficile pour elles de devoir attendre la fin des essais pour avoir un enfant. Cela est d'autant plus difficile que ces femmes sont à un âge proche de celui de la fin de la vie génésique.

### *Des femmes qui ne souhaitent pas de grossesses*

Comme cela a été décrit dans d'autres études en Afrique [7], les femmes infectées par le VIH ont tendance, pour la plupart, à modifier leur projet de procréation une fois qu'elles ont connaissance de leur infection et des risques encourus en cas de grossesse. Celles qui estiment avoir un nombre suffisant d'enfants décident de ne plus en avoir [20].

Ces propos recueillis au cours de groupes de parole illustrent bien cet effet : « *Maintenant moi, en dehors de deux ans je souhaiterais me reposer parce que c'est bon d'être en bonne santé. Quand tu es à l'âge de procréer et tu fais des grossesses rapprochées tu ne pourras pas prendre soin de tes enfants comme il le faut [...] J'ai deux enfants qui ont presque le même âge et je dois prendre*

<sup>8</sup> « Évaluation du programme camerounais d'accès aux antirétroviraux : impact sur la prise en charge et les conditions de vie de la population infectée par le VIH. »

*bien soin d'eux, leur donner des médicaments, leur faire savoir leur maladie. Je ne me sens pas bien ces temps ci et avec tout ça tu veux rajouter une autre grossesse ? cela te porte préjudice.* » (Participante, 2009, groupe de parole, Dakar).

*« Je sais que vous pouvez nous aider sur la procréation, mais mon souhait c'est attendre. »* (Participante, 2009, groupe de parole, Dakar).

Aussi, le fait que les essais imposent de ne pas avoir d'enfant peut « arranger » les femmes, au moins dans un premier temps, dans la mesure où elles ont une aide pour la contraception, ou bien elles peuvent évoquer l'interdiction médicale face à la pression sociale ou celle de leur conjoint, ce qui pourrait s'apparenter à la troisième phase décrite par Sow [17].

### **Les difficultés liées à l'injonction d'éviter une grossesse**

L'existence de grossesses, quelles qu'en soient les raisons, conduit à s'interroger sur l'efficacité du dispositif en place dans les essais concernant la contraception.

#### *Un dispositif d'information limité*

Les quatre grossesses observées au cours des trois essais mettent en exergue les limites du système d'information des femmes et des moyens proposés en matière de contraception.

Selon les recommandations internationales relatives à l'information des participants à des recherches, « *les femmes recevront l'information nécessaire pour choisir en connaissance de cause de prendre ou non certains risques engageant leur propre personne, l'enfant à naître ou le nourrisson qu'elles allaitent le cas échéant.* » [21]. La procréation est mentionnée dans les notices d'information des essais qui sont présentées au patient avant de recueillir son consentement à l'inclusion, en complément de toutes les informations concernant l'étude, sous la forme suivante : « *Si vous avez un projet de grossesse il est préférable de ne pas participer à l'étude. Votre médecin vous conseillera une contraception indispensable et fiable pendant l'étude. En cas de grossesse, pendant l'étude vous devez en parler avec votre médecin qui adaptera votre traitement.* » (Notice d'information DAYANA).

Par la suite, les recommandations concernant la protection contre l'infection à VIH, les maladies sexuellement transmissibles et la contraception sont abordées par le personnel (médecin, médiateur éthique, assistant social) tout au long de l'étude, pendant les consultations, au cours d'entretiens individuels au cas par cas ou au cours de « focus groups » organisés pour les participants. Le fait de délivrer cette information ne signifie pas que celle-ci a été bien entendue, car une enquête menée en 2008 auprès des participants aux essais menés au centre régional de recherche et de formation à la prise en charge clinique a montré qu'un certain nombre d'entre eux n'avaient pas compris ou avaient oublié les informations qui leur avaient été apportées au moment de la pré-inclusion [22].

#### *Des moyens de contraception restreints*

Il existe une interaction entre les antirétroviraux et les œstrogènes et la seule contraception hormonale possible dans des essais portant sur les antirétroviraux repose sur les progestatifs qui n'existent que sous forme d'implant ou d'injection retard. Le Depo-provera® a l'avantage de son mode d'utilisation par injection tous

les trois mois, avec une bonne efficacité, mais les inconvénients sont la prise de poids et des irrégularités menstruelles (résumé des caractéristiques du produit, RCP). Les implants de lévonorgestrel ont l'avantage d'une efficacité à long terme (3/5 ans), mais avec des effets secondaires qui sont loin d'être négligeables : aménorrhée dans 40 % des cas, cycles irréguliers dans 40 % des cas, saignements prolongés dans 20 % des cas (RCP) [23].

Aussi, les contre-indications et les contraintes liées à l'usage des contraceptifs hormonaux dans un contexte de VIH en limitent l'accès. À Dakar, les promoteurs des essais recommandent la contraception mécanique (préservatif), en dépit d'une efficacité limitée et des difficultés que peuvent avoir des femmes à en justifier l'usage ou à les faire accepter par leurs conjoints [24].

Les médecins du projet proposent les préservatifs systématiquement et gratuitement. Une orientation vers le planning familial se fait au cas par cas et est à la charge du patient. Dans les trois essais étudiés, quatre femmes sur les 85 incluses (dont 66 en âge de procréer) ont pris une contraception hormonale.

Pour faire face aux difficultés des femmes, des groupes de parole ont été mis en place, à l'initiative de l'équipe de Dakar, au cours du dernier essai et une orientation vers le planning familial a été favorisée, car nous avons constaté que ces femmes n'avaient pas un recours systématique à ces structures.

Au Sénégal, les conditions d'accès difficiles aux contraceptifs et aux consultations du planning familial ont été analysées [25], parmi lesquelles : une tradition pro-nataliste du pays, majoritairement musulman ; une implication insuffisante des leaders musulmans dans le planning familial ; la rivalité entre épouses dans les familles polygames, qui encourage la procréation ; la médicalisation du planning familial considérée « comme l'affaire des sages-femmes » et leur disponibilité surtout au niveau des dispensaires ; la non-disponibilité des contraceptifs dans le secteur privé ; l'approche moralisatrice de nombreux prestataires, qui refusent de donner des contraceptifs sans l'avis de l'époux ; et, enfin, la baisse des ressources financières allouées et un engagement insuffisant de l'État.

Les femmes en âge de procréer connaissant leur statut VIH sont souvent dans des situations de domination sexuelle où le préservatif ne peut être négocié avec le partenaire, sans pour autant disposer d'outils de prévention spécifiques et adaptés à leurs besoins (faible accès et coût élevé du préservatif féminin, microbicides non disponibles). Le stérilet est une option intéressante pour éviter non seulement les interactions médicamenteuses rencontrées avec les contraceptifs oraux, mais également éviter les grossesses non désirées. Des essais cliniques ont validé son utilisation chez les femmes infectées par le VIH [2]. Il a pour seule contre-indication l'existence d'une infection génitale des voies hautes.

Des études seraient nécessaires pour mieux comprendre son acceptabilité car à Dakar, où le stérilet est proposé, il semble mal perçu par les femmes. Comme le rapporte une sage-femme : « Il a été présenté comme un « appareil » et ce mot résonne comme un « gros mot » [...] Les femmes font une toilette vaginale profonde, ce qui peut déplacer le stérilet et annuler sa fonction. » (Sage-femme depuis 1986, Dakar, 2010). Enfin, la littérature, publiée et non publiée nous a paru extrêmement limitée sur cette question.

## Conclusion

Le plaidoyer en faveur des inclusions et du maintien des femmes dans les essais cliniques est toujours d'actualité [3]. L'inversion du sex ratio des participants dans les pays du Sud renverse cependant la problématique telle qu'elle est présentée au Nord. Cela est lié, en premier lieu, à la féminisation de l'épidémie au Sud et, en second lieu, à la meilleure disponibilité des femmes. Des données récentes montrent que celles-ci ont une meilleure observance que les hommes, au long cours [26], et on peut penser que cette tendance va se renforcer.

Pour répondre aux besoins identifiés par cette étude, il faudrait mettre en place, localement, dans les essais un accès systématique au planning familial pour les femmes et impliquant les couples, « autonomiser » les femmes en matière de contraception en prenant en charge les consultations et les traitements contraceptifs et en renforçant l'information dans ce domaine.

Favoriser le partage de l'information au sein du couple, ce qui n'est pas systématique et qui constitue un obstacle pour le recours au planning familial [7, 24], semble également nécessaire. Sensibiliser les hommes à l'importance de la contraception pour choisir le moment d'avoir un enfant quand on sait que leur avis est prédominant nous semble primordial ; cela pourrait passer par la définition d'une stratégie vis-à-vis des conjoints des participantes aux essais.

Le Sénégal réunit aujourd'hui les conditions pour mener à bien des essais cliniques de phases plus précoces (phases II/III pour l'étude de la tolérance et de l'efficacité de nouvelles molécules), qui impliquent « d'encadrer » encore davantage la procréation. Mettre en place ces dispositions dans les essais à venir à Dakar serait une avancée locale importante, en amont des recommandations internationales.

Il semble nécessaire d'inclure dans les recommandations internationales concernant les essais cliniques une prise en charge totale de la contraception, et un renforcement de la sensibilisation et de l'accompagnement des participantes [27]. Engager les promoteurs et les investigateurs à respecter ces précautions et en rendre garants les comités d'éthique pourrait déjà permettre de répondre en partie aux questions éthiques soulevées.

Cela ne résout pas totalement le problème éthique que représente l'engagement à ne pas avoir d'enfant pendant une période longue. Si tout participant a le droit de changer d'avis quant à son implication dans l'étude, faudrait-il orienter uniquement les recrutements vers des femmes ménopausées ayant subi une hystérectomie ou des femmes « abstinentes » ? Peut-on mieux cibler les femmes qui, *a priori*, ne souhaiteront pas avoir d'enfant, par exemple, en choisissant préférentiellement celles qui en ont un nombre au moins égal à la moyenne en population générale ? Jusqu'où faut-il aller dans les mesures de ciblage des inclusions en faveur de l'évitement de la survenue de grossesses dans les essais ?

Une surreprésentation des femmes dans les essais n'est pas souhaitable du point de vue des épidémiologistes et des statisticiens, car les grossesses qui impliquent la non-utilisation des données concernant ces femmes réduisent la puissance des études. Faut-il imposer un sex ratio 1/1 dans les essais ? Cette proposition allongerait les périodes d'inclusion, ce qui est peu acceptable pour les promoteurs, et soulèverait des difficultés méthodologiques spécifiques dans les essais randomisés.

Enfin, les dispositions suggérées au Nord pour augmenter la représentation des minorités [3] pourraient être adoptées pour favoriser l'inclusion des hommes dans les essais des pays du Sud : augmenter la plage horaire des consultations (pour répondre à leur manque de disponibilité pour raisons professionnelles) et renforcer leur accès aux soins de manière globale [28] (cf. chapitre 3).

## Références bibliographiques

1. TRT5. *Les spécificités des femmes dans la recherche*. 2007 12 [cité 2010 mai 17] ; Available from : <http://www.trt-5.org/article193.html>.
2. Yeni P. *Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH* (version préliminaire). Édition spéciale Vienne. Paris : La Documentation française, 2010.
3. d'Arminio Monforte A, González L, Haberl A, *et al*. Better mind the gap : addressing the shortage of HIV-positive women in clinical trials. *AIDS* 2010 Mai 15 ; 24 (8) : 1091-4.
4. UNAIDS. *Making HIV trials work for women and adolescent girls 2007*. [cité 2010 mai 17] ; Available from : [http://data.unaids.org/pub/BrochurePamphlet/2008/JC1605\\_hiv\\_trials\\_brochure\\_en.pdf](http://data.unaids.org/pub/BrochurePamphlet/2008/JC1605_hiv_trials_brochure_en.pdf)
5. ONUSIDA. *Le point sur l'épidémie de sida 2009*. Genève : ONUSIDA, 2009.
6. Comité national de lutte contre le sida (CNLS). *Plan stratégique de lutte contre le sida 2007-2011*. Dakar : CNLS.
7. Brou H, Viho I, Djohan G, *et al*. Contraceptive use and incidence of pregnancy among women after HIV testing in Abidjan, Ivory Coast. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2009 Avr ; 57 (2) : 77-86.
8. Anrs. *Charte d'éthique de la recherche dans les pays en développement*. Paris : Anrs, 2008.
9. Ndiaye S, Ayad M. *Enquête démographique et de santé du Sénégal 2005*. Calverton, Maryland, USA : Centre de recherche pour le développement humain (Sénégal)/ORC-Macro, 2006.
10. Danel C, Moh R, Minga A, *et al*. CD4-guided structured antiretroviral treatment interruption strategy in HIV-infected adults in west Africa (Trivacan Anrs 1269 trial) : a randomised trial. *Lancet* 2006 Jun 17 ; 367 (9527) : 1981-9.
11. Laurent C, Kouanfack C, Koulla-Shiro S, *et al*. Effectiveness and safety of a generic fixed-dose combination of nevirapine, stavudine, and lamivudine in HIV-1-infected adults in Cameroon : open-label multicentre trial. *Lancet* 2004 Jul 3 ; 364 (9428) : 29-34.
12. Institut national de la statistique (INS), ORC-Macro. *Enquête démographique et de santé Cameroun 2004*. Calverton, Maryland, USA : INS/ORC Macro, 2004.
13. OMS. *Vers un accès universel. Étendre les interventions prioritaires liées au VIH/sida dans le secteur de la santé*. Rapport de situation 2009. Genève : OMS, 2009.

14. Desgrées du Loû A, Ferry B. *Sexualité et procréation confrontées au sida dans les pays du Sud*. Paris : Les collections du CEPED, 2006.
15. Watts DH, Huang S, Cohn SE, *et al*. Repeat pregnancies among HIV-infected women enrolled in clinical trial PACTG1022. *J Acquir Immune Defi. Syndr* 2009 Jun 1 ; 51 (2) : 231-33.
16. Ligne directrice de l'ICH1 E6. *Les bonnes pratiques cliniques : directives consolidées* [Internet]. Ottawa : Santé Canada, 1997. [cité 2010 Mai 17]. Available from : <http://www.chu-sainte-justine.org/documents/General/CdeR/BER/directivesBPC-CIH.pdf>
17. Sow K, Desclaux A. *Avoir un enfant sous antirétroviraux au Sénégal, analyse d'une dynamique*. 5<sup>e</sup> conférence francophone VIH/sida Casablanca : CRCF, 2010.
18. Bonono C, Moatti J, Marcellin F. Comportement reproductif et désir d'enfant chez les femmes vivant avec le VIH/sida au Cameroun : une approche qualitative. In : *Accès décentralisé au traitement du VIH/sida : évaluation de l'expérience camerounaise*. Paris : Anrs, Collection Sciences sociales et sida, 2010.
19. Marcellin F, Protopopescu C, Abbé C, *et al*. Désir d'enfants chez les femmes infectées par le VIH recevant un traitement antirétroviral au Cameroun : enquête EVAL-Anrs 12116. In : *Accès décentralisé au traitement du VIH/sida*. Paris : Anrs, Collection Sciences sociales et sida, 2010.
20. Allen S, Serufilira A, Gruber V, *et al*. Pregnancy and contraception use among urban Rwandan women after HIV testing and counseling. *Am J Publ Health* 1993 Mai ; 83 (5) : 705-10.
21. ONUSIDA/OMS. *Considérations éthiques relatives aux essais de méthodes biomédicales de prévention VIH*. Suisse : ONUSIDA/OMS, 2008.
22. Desclaux C. *L'information des participants dans la recherche clinique sur le VIH : des recommandations aux pratiques*. Bordeaux : ISPED/IRD/Centre régional de recherche et de formation à la prise en charge clinique, 2008.
23. Kone B, Lankoande J, Ouédraogo C, *et al*. La contraception par les implants sous-cutanés de lévonorgestrel (Norplant®) : Expérience africaine du Burkina Faso. *Médecine d'Afrique noire* 1999 ; 46 (3) : 136-9.
24. Desgrées du Loû A. Le couple face au VIH/sida en Afrique sub-saharienne. Information du partenaire, sexualité et procréation. *Population* 2005 ; 60 (3) : 221-42.
25. Wickstrom J, Diagne A, Smith A. *Étude du cas du Sénégal : des débuts prometteurs, des progrès inégaux. Études de cas de repositionnement du planning familial*. Rapport ACQUIRE. New York : USAID, 2006.
26. Bastard M, Fall M, Lanièce I, *et al*. *Les femmes maintiennent une meilleure observance au traitement antirétroviral à long terme au Sénégal*. 5<sup>e</sup> conférence francophone VIH/sida Casablanca : CRCF, 2010.
27. Desgrées du Loû A, Msellati P, Viho I, *et al*. Contraceptive use, protected sexual intercourse and incidence of pregnancies among African HIV-infected women. DITRAME Anrs 049 Project, Abidjan 1995-2000. *Int J STD AIDS* 2002 ; 13 (7) : 462-8.
28. Msellati P. Improving mothers' access to PMTCT programs in West Africa : a public health perspective. *Soc Sci Med* 2009 Sep ; 69 (6) : 807-12.